

# Φαρμακευτική αγωγή στην παχυσαρκία

**Γεώργιος Βαλσαμάκης PhD (UK)**

Ενδοκρινολόγος, Ευγενίδειο Θεραπευτήριο

Εμμισθος Συνεργάτης Μεταπτυχιακού «Ερευνα στη  
γυναικεία αναπαραγωγή και Ενδοκρινολογία»

Αρεταίειο Νοσοκ/μείο, ΕΚΠΑ

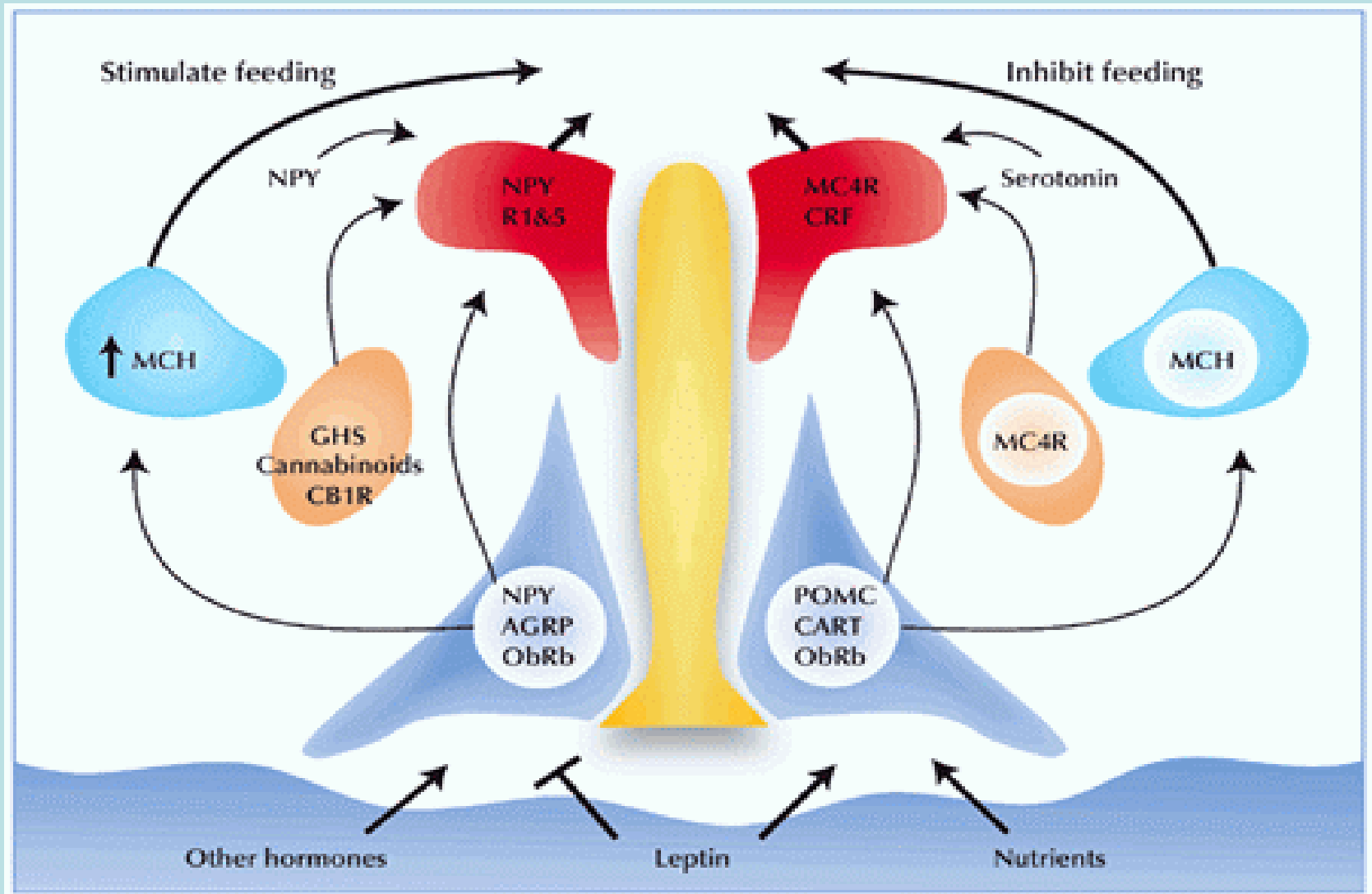
Visiting Associate clinical Professor Warwick Medical  
School, UK

European SCOPE Fellow in Obesity (IASO)

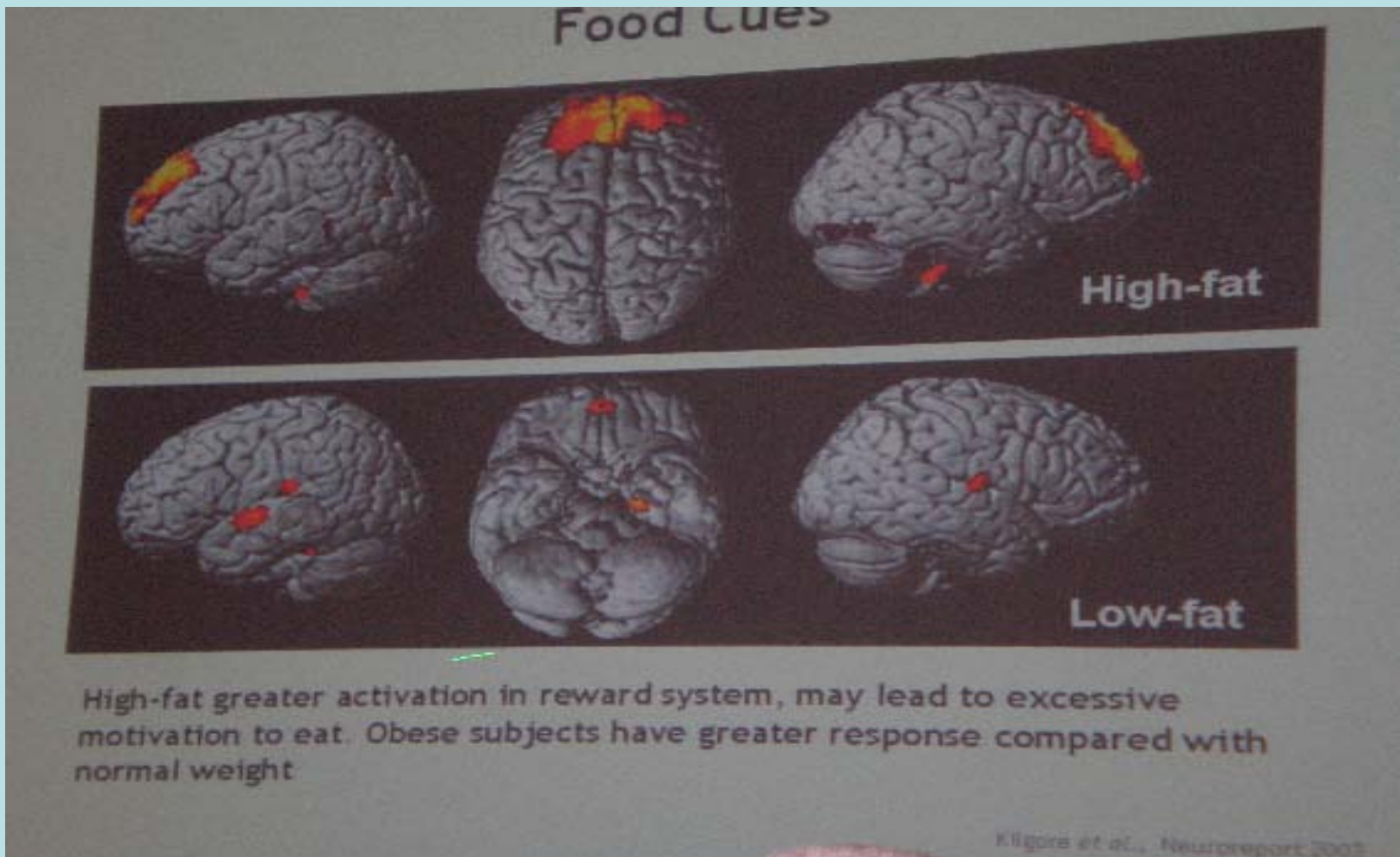




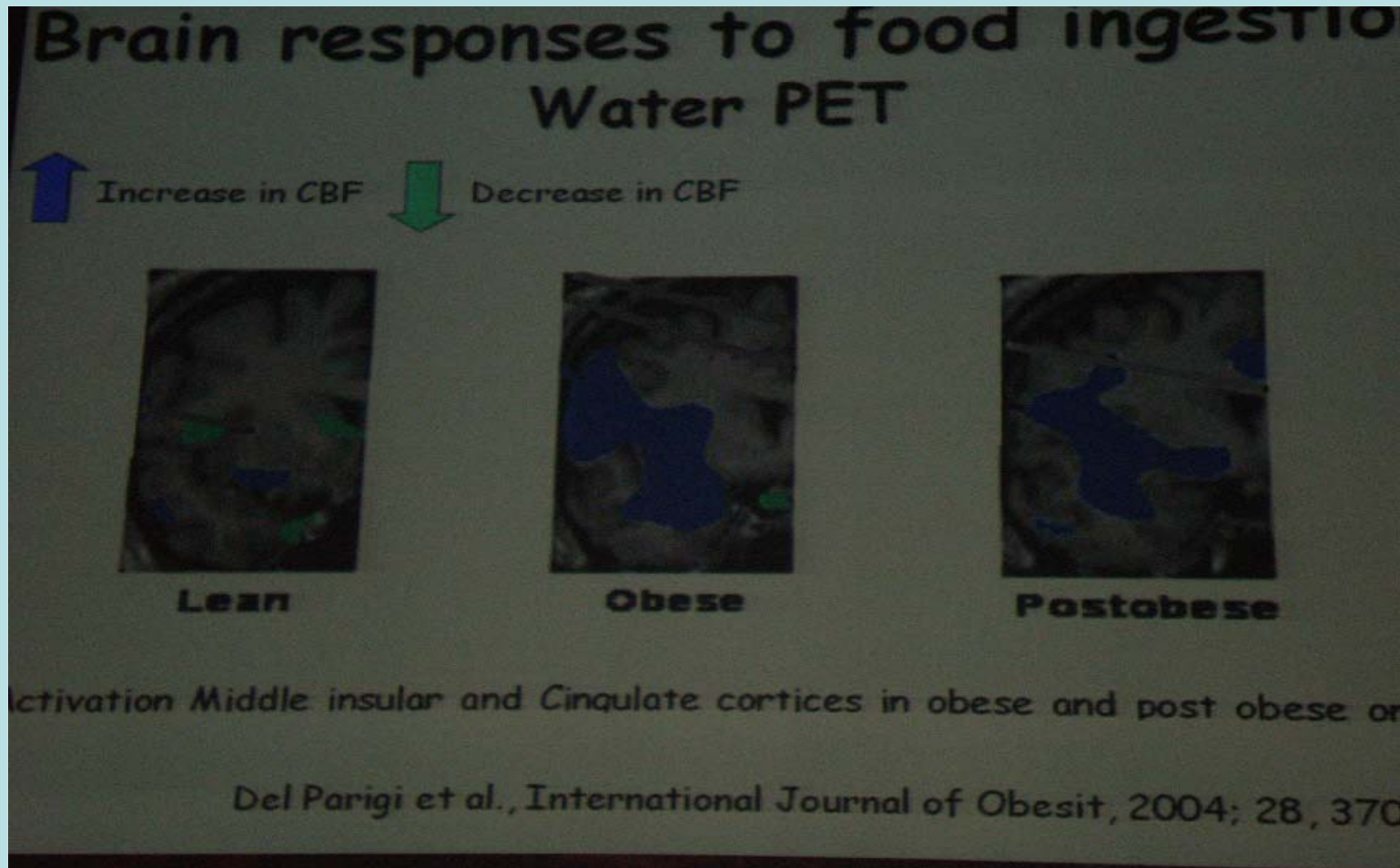
# Πυρήνες-ανώτερα κέντρα και ενεργειακή ισορροπία



# Απάντηση εγκεφάλου στη λήψη λίπους με την τροφή

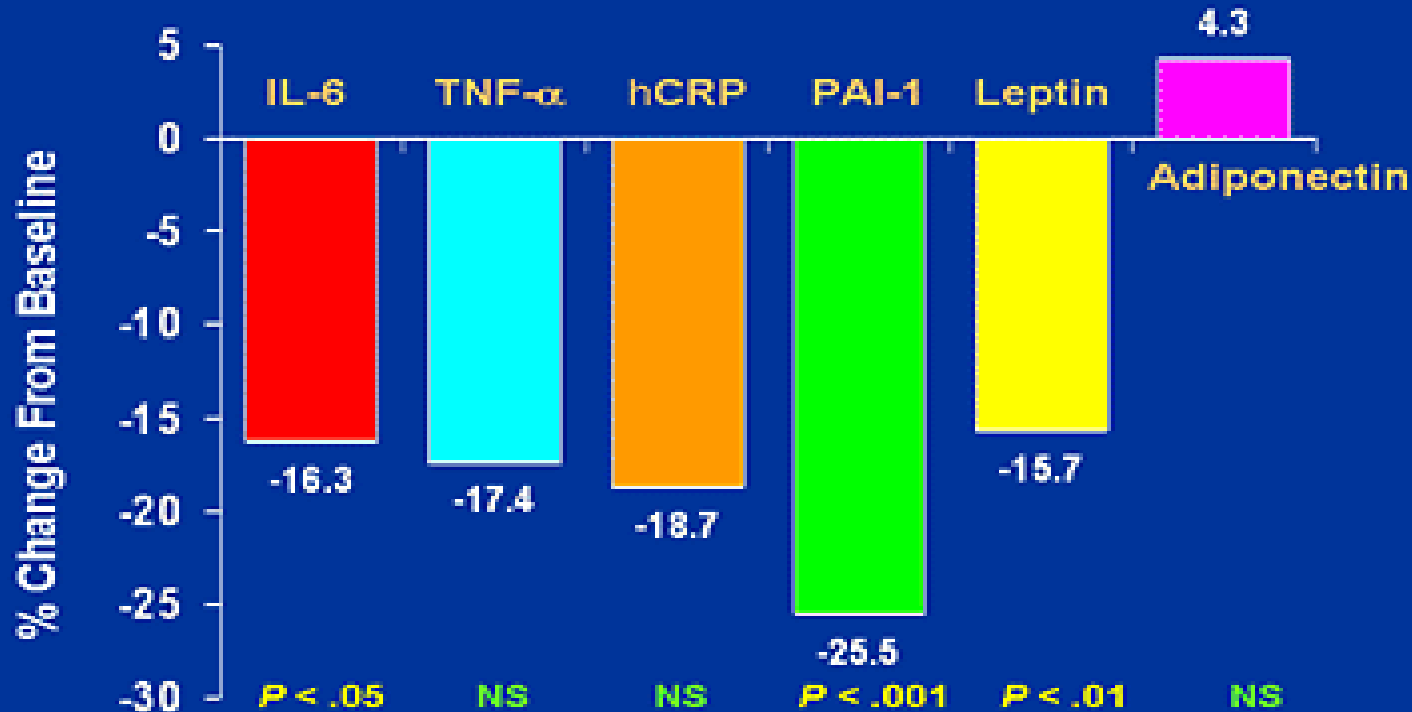


# Απάντηση εγκεφάλου στη λήψη τροφής σε παχύσαρκους



# Πλεονεκτήματα της μέτριας απώλειας βάρους

**Effects of 6 Months of Weight Reduction through diet and exercise on plasma cytokines and key markers of inflammation in obese subjects with insulin resistance**



# Επιδημία

(πηγές FDA και Centers for Disease Control and Prevention CDCP)

- σήμερα το 64% των Αμερικανών είναι υπέρβαροι και άνω του 30% παχύσαρκοι
- 15% παιδιών και εφήβων ηλικίας 6-19 ετών είναι υπέρβαροι-(διπλασιασμός του αντίστοιχου ποσοστού σε σύγκριση με 2 δεκαετιές πριν)

∴



# NICE guidelines

- Φαρμακευτική αγωγή στους ενήλικες εφαρμόζεται
  1. Σε ασθενείς που δόθησαν οδηγίες με δίαιτα, άσκηση και γνωσιακή ψυχολογική υποστήριξη και δεν έπιασαν το στόχο τους είτε εμφανίζουν στασιμότητα (plateau) κατά την απώλεια
  2. Σε ασθενείς με  $\Delta M\Sigma > 30 \text{kg/m}^2$  είτε  $\Delta M\Sigma > 27 \text{kg/m}^2$  με συνοδό καρδιαγγειακό κίνδυνο

# NICE guidelines

- Η επιλογή του φαρμάκου θα γίνει μετά από συζήτηση με τον ασθενή σχετικά με τα
  1. πλεονεκτήματα –αποτελεσματικότητα
  2. πιθανές παρενέργειες
  3. τον τρόπο δράσης
  4. το ιατρικό ιστορικό του ασθενούς
  5. τον τρόπο παρακολούθησης της αγωγής
  6. τις προσδοκίες του ασθενούς
- Πάντα σε συνδυασμό με διαιτολογική βοήθεια, άσκηση, γνωσιακή ψυχολογική υποστήριξη

# Consider intervention or tailored assessment: children

BMI	Consider:
91st centile and above	Tailored intervention
98th centile and above	Assessing for comorbidities

# Management: drug treatment for children

Consider drug treatment *only if* multicomponent dietary, exercise and behavioural approaches have been started and evaluated.

Children under 12: drug treatment not generally recommended. Prescribe only in exceptional circumstances such as severe life-threatening comorbidities

Children over 12: drug treatment is recommended only if there are severe comorbidities

Prescribing should be started by a specialist multidisciplinary team with experience of prescribing for this age group

# Οι όροι του FDA

Το FDA για να εγκρίνει και να δώσει άδεια κυκλοφορίας σε ένα φάρμακο κατά της παχυσαρκίας ,

Απαιτεί από την φαρμακευτική εταιρεία τα εξής

- 1) Μελέτες διάρκειας  $\geq 1$  χρόνου
- 2) με  $>4,500$  από 4500 συμμετέχοντες στη μελέτη (3000 να παίρνουν το υπό μελέτη φάρμακο και τουλάχιστον 1500 το placebo
- 3) Οι μελέτες να δείχνουν απώλεια βάρους  $\geq 5\%$  του αρχικού εντός 3-6 μηνών
- 4) Να μην συνοδεύονται από παρενέργειες που βάζουν τη ζωή του ασθενούς σε ρίσκο

# Οι όροι του FDA

- Αυτό οδήγησε πρόσφατα στην απόρριψη φαρμάκων όπως

**1. fenfluramine/dexfenfluramine,**

**2. rimonabant, sibutramine**

**3. bupropion/naltrexone**

# Οι όροι του FDA- προβληματισμοί

- Η εμπειρία μέχρι σήμερα έχει δείξει ότι φάρμακα που δρουν με έναν μόνο μηχανισμό-επίπεδο
  1. δεν μπορούν να πετύχουν απώλεια βάρους άνω του 5-10%
  2. και δεν ικανοποιούν τις κοσμητικές απαιτήσεις του παχύσαρκου
  
- Οι παραπάνω προϋποθέσεις-διαπιστώσεις προκάλεσαν ανησυχία στο κατά πόσον θα ήταν δυνατόν να υπάρξουν καινούργια φάρμακα που να πληρούν τις προϋποθέσεις

# Σκεπτικό απορρίψεων (1)

- Στις 21 Ιανουαρίου 2010, ο EMEA (European Medicines Agency) σε review απεφάνθη ότι
  1. «ο καρδιαγγειακός κίνδυνος των ασθενών σε sibutramine ξεπερνά τα όποια πλεονεκτήματα από την απώλεια βάρους».
  2. «Υπάρχουν ενδείξεις αυξημένου κινδύνου για μη θανατηφόρο καρδιακό επεισόδιο και ΑΕΕ».



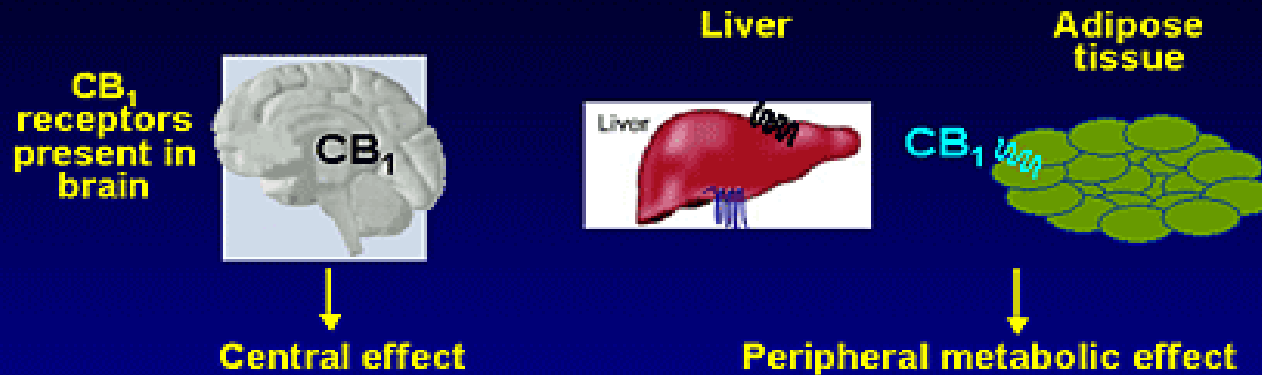
# Παρενέργειες sibutramine

- Δόθηκε άδεια κυκλοφορίας στις USA το Νοέμβριο του 1997 για τη θεραπεία της παχυσαρκίας σε
  1. Ασθενείς με  $\Delta\text{ΜΣ} > 30\text{kg/m}^2$
  2. Ασθενείς με  $\Delta\text{ΜΣ} > 27\text{kg/m}^2$  και παρουσία καρδιαγγειακού κινδύνου (υπέρταση, Σακχαρώδης διαβήτης υπερλιπιδαιμία)
- Η Sibutramine αυξάνει την αρτηριακή πίεση σε ορισμένους ασθενείς και απαιτείται παρακολούθησή της σε αυτούς που είναι σε αγωγή
- Αντενδείκνυται σε ασθενείς που παίρνουν monoamine oxidase inhibitors (MAOIs)
- Σε ασθενείς με υπερευαισθησία στη sibutramine
- Σε ασθενείς με νευρογενή ανορεξία
- Σε ασθενείς που είναι σε αγωγή με άλλα κεντρικώς δρώντα κατασταλτικά της όρεξης

# Σκεπτικό απορρίψεων (2)

- Το Rimonabant πήρε άδεια κυκλοφορίας τον Ιούνιο του 2006
- The European Medicines Agency (EMA), τον Οκτώβριο του 2008 (το FDA τον Ιούνιο του 2007) σύστησε τη διακοπή κυκλοφορίας του σκευάσματος Acomplia με δραστική ουσία rimonabant.
- «Ο EMA κατέληξε ότι τα πλεονεκτήματα δεν ήταν περισσότερα από τους κινδύνους για την υγεία των ασθενών».
- Το Rimonabant είχε νευρολογικές και ψυχιατρικές παρενέργειες όπως κατάθλιψη και αυτοκτονικό ιδεασμό

## The EC System—CB<sub>1</sub> Receptors



The activation of CB<sub>1</sub> receptors:

- Role in control of appetite
- Modulation of hypothalamic neuropeptides to maintain energy balance
- Modulation of adipocyte and hepatic function

# Orlistat-γενικά χαρακτηριστικά

- Orlistat (Xenical®) is produced by Roche
- FDA άδεια Απρίλιο του 1999.
- Orlistat αναστολέας της γαστρικής και παγκρεατικής λιπάσης. Εμποδίζει τη υδρόλυση των τριγλυκεριδίων της τροφής μειώνοντας έτσι την απορρόφηση των μονογλυκεριδίων και των ελ. λιπαρών οξέων
- Ενδείκνυται για ασθενείς με BMI > 30 kg/m<sup>2</sup> είτε ≥ 28 kg/m<sup>2</sup> με την παρουσία καρδιαγγειακών παραγόντων κινδύνου.
- Αντενδείκνυται σε χρόνια σύνδρομο δυσαπορρόφησης, χολόστασης, στην εγκυμοσύνη, στη γαλουχία, σε γνωστή υπερευαισθησία .
- Παρενέργειες αποτελούν κυρίως οι διάρροιες, ελαιώδη σταγονίδια, μετεωρισμός, κοιλιακό άλγος.
- .

# Orlistat-ενδείξεις

- Η Orlistat έχει ένδειξη σε συνδυασμο με ήπια υποθερμιδική διαίτα.
- Η θεραπεία με orlistat
  1. ξεκινάει μόνο όταν ο ασθενής έχει χάσει τουλάχιστον 2.5 kg με διαίτα
  2. Διακόπτεται όταν μετά από 12 εβδομάδες αγωγή ο ασθενής αποτύχει να χάσει πάνω του 5% του αρχικού του βάρους.
  3. Η διάρκεια αγωγής δεν πρέπει να ξεπερνάει τα 2 χρόνια

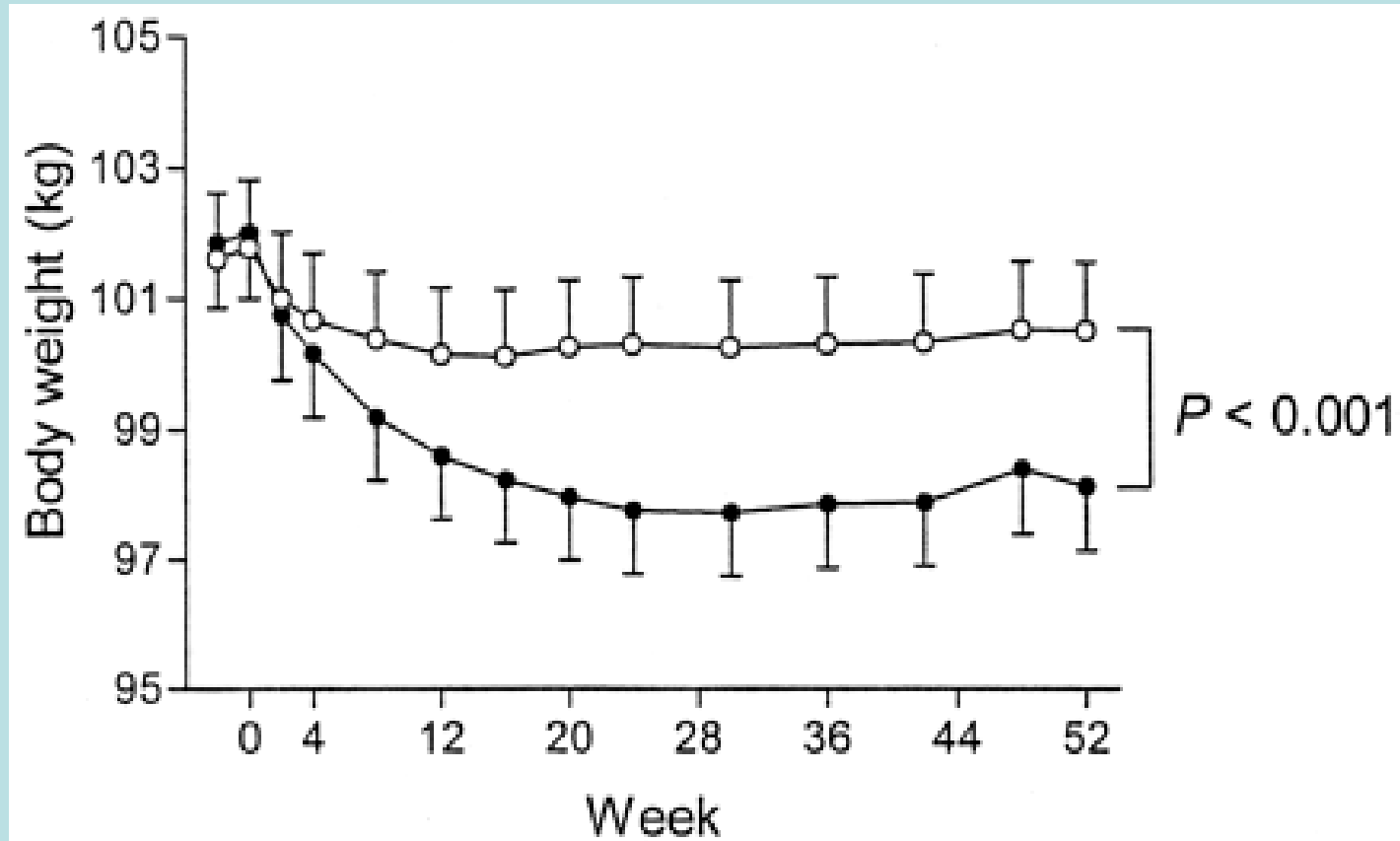
# Orlistat NICE audit (1)

- 14 randomised control trials (RCTs) συμπεριελήφθηκαν.
- Οι περισσότερες μελέτες έδειξαν στατιστικά σημαντική απώλεια βάρους σε σχέση με το placebo
- Οι περισσότερες μελέτες έδειξαν στατιστικά σημαντική μείωση τουλάχιστον ενός λιπιδίου.
- 3 RCTs, στατιστικά σημαντική μείωση της αρτηριακής πίεσης σε σχέση με placebo.

# Orlistat NICE audit (2)

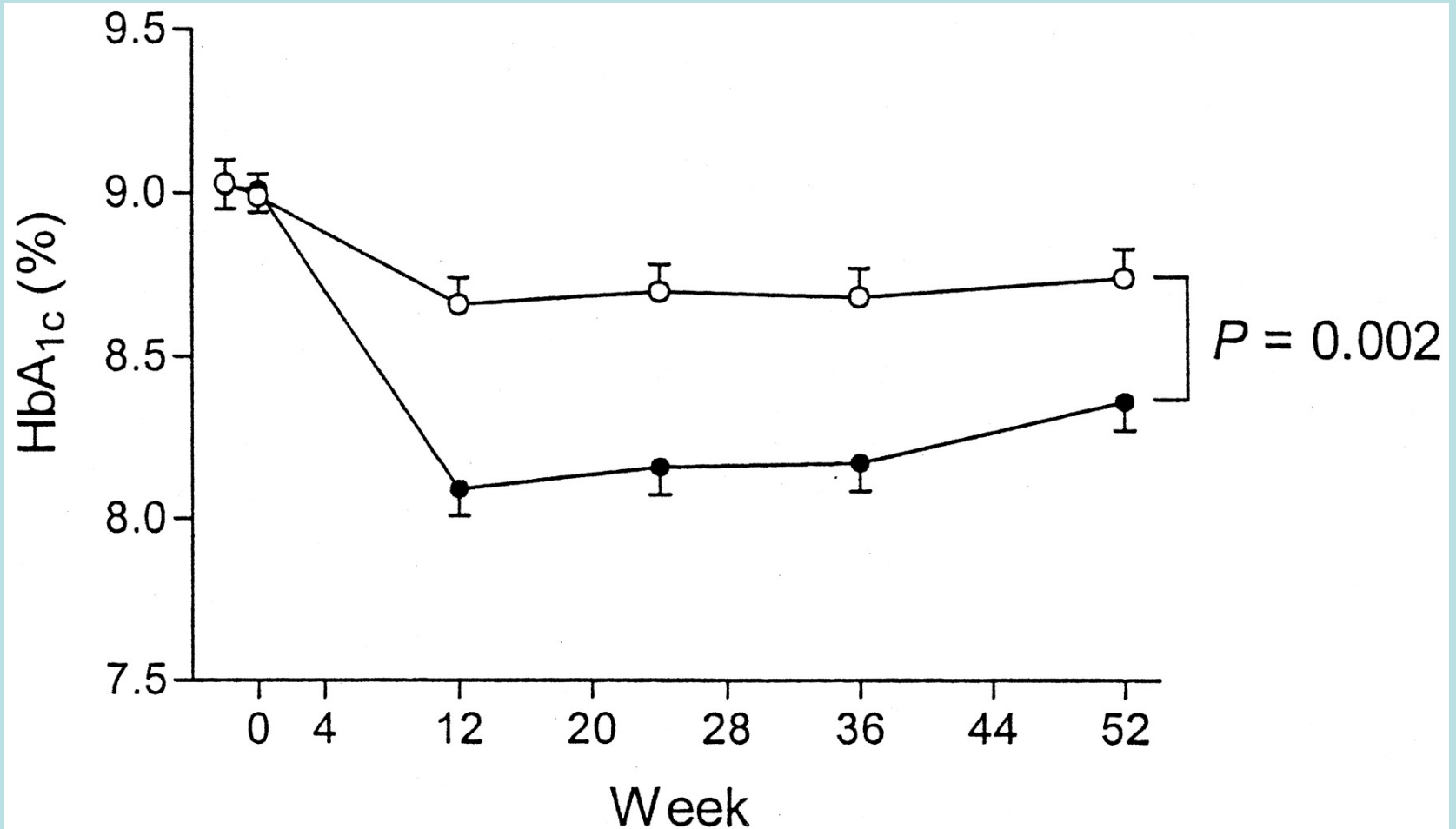
- Σε παχύσαρκους ασθενείς με σακχαρώδη διαβήτη τύπου 2 η orlistat έδειξε στατιστικά σημαντική μείωση του βάρους στον ένα χρόνο σε σχέση με placebo, στη γλυκαιμική ρύθμιση , στα επίπεδα των λιπιδίων.
- Οι γαστρεντερικές παρενέργειες ήταν στατιστικά περισσότερες στα γκρουπ της orlistat σε σχέση με το placebo,
- Η orlistat μετά από 1 χρόνο συνοδεύτηκε με χαμηλότερα επίπεδα στον ορο λιποδιαλυτών βιταμινών (A,D,E,K).

# Orlistat: Αποτελεσματικότητα μετα 1 χρόνο (Diab Care 2002)





# Orlistat: Αποτελεσματικότητα μετα 1 χρόνο (Diab Care 2002)



# Εγκριση νέων φαρμάκων

- Το FDA ενέκρινε την κυκλοφορία δυο νέων φαρμάκων για την αντιμετώπιση της παχυσαρκίας
- 1. **Lorcaserin hydrochloride (Belviq):** 27 Ιουνίου 2012
  - ασθενείς με  $\Delta\text{ΜΣ} \geq 30$
  - ασθενείς με  $\Delta\text{ΜΣ} \geq 27$  και έναν παράγοντα (δυσλιπιδαιμία, ΣΔ2, υπέρταση)
  - ενεργοποιεί τον υποδοχέα serotonin 2C, επιτυγχάνεται αίσθημα κορεσμού
- 3 randomized, placebo-controlled trials
- 8000 ασθενείς παχύσαρκοι είτε υπέρβαροι με ή χωρίς ΣΔ2
- Αγωγή για 52-104 εβδομάδες με δίαιτα και άσκηση

# Lorcaserin hydrochloride

- Απώλεια βάρους 3-3.7% στον 1 χρόνο
- Σε ΣΔ2 το 38% έχασαν τουλάχιστον 5% του βάρους τους σε σχέση με το 5% placebo
- Το φάρμακο διακόπτεται όταν δεν επιτυγχάνεται 5% απώλεια βάρους μετά 12 εβδομάδες αγωγή
- Παρενέργειες: έχει διαταραχές μνήμης, προσοχής, κεφαλαλγίες, ζαλάδα, κόπωση, ναυτία, ξηροστομία, δυσκοιλιότητα, βήχας, οσφυαλγία, υπογλυκαιμία
- Δεν έχει μελετηθεί εκτενώς σε ασθενείς με συμφορητική καρδιακή ανεπάρκεια, βαλβιδοπάθεια
- Δεν χορηγείται σε α) εγκυμοσύνη, β) μαζί με αντικαταθλιπτικά, και γ) φάρμακα ημικρανίας, γενικά φάρμακα που αυξάνουν τα επίπεδα σεροτονίνης και δρούν στους υποδοχείς σεροτονίνης

# Lorcaserin hydrochloride (2)

- Όταν χορηγείται σε δόση 10mg δις ημερησίως δεν ενεργοποιεί τον υποδοχέα serotonin 2B (fenfluramine και dexfenfluramine)
- Η εταιρεία αναλαμβάνει την υποχρέωση να κάνει 6 postmarketing studies, συμπεριλαμβανομένης και μιας «μελέτης μεγάλης διάρκειας» με αντικείμενο τη διερεύνηση κινδύνου καρδιακής ανακοπής και ΑΕΕ.

# phentermine and topiramate extended-release (Qsymia)

## 1. Phentermine (7.5 mg)& topiramate (46 mg) ER (Qsymia):

17 Ιουλίου 2012

ασθενείς με  $\Delta\text{ΜΣ} \geq 30$

ασθενείς με  $\Delta\text{ΜΣ} \geq 27$  και έναν παράγοντα  
(δυσλιπιδαιμία, ΣΔ2, υπέρταση)

**Phentermine**¨ χρήση για απώλεια βάρους-βραχείας διάρκειας  
amphetamine derivative, Μείωση της όρεξης

**topiramate**¨ αντιεπιληπτικό και ημικρανίας. Μείωση της όρεξης  
Δρα στο ΚΝΣ στο ορεξιγόνο GABA ( $\gamma$ -amino butyric acid)

Συνιστώμενη δοσολογία **Phentermine (7.5 mg)& topiramate (46 mg) ER**

Υπάρχει και σε δόση **Phentermine (15 mg)& topiramate (92 mg) ER**

# phentermine and topiramate extended-release (Qsymia)

- 2 randomized, placebo-controlled trials
- 3700 ασθενείς παχύσαρκοι είτε υπέρβαροι με ή χωρίς ΣΔ2
- Αγωγή για 52 εβδομάδες με δίαιτα και άσκηση
- στη συνιστώμενη δόση (7.5 & 46 mg) Απώλεια βάρους 6.7% στον 1 χρόνο
- 62% έχασαν >5% (20% placebo)
- στη μεγαλύτερη δόση (15 & 92 mg) Απώλεια βάρους 8.9% στον 1 χρόνο
- 69% έχασαν τουλάχιστον 5% του βάρους τους σε σχέση με το 20% placebo
- Το φάρμακο διακόπτεται όταν δεν επιτυγχάνεται 5% απώλεια βάρους μετά 12 εβδομάδες αγωγή

# phentermine and topiramate extended-release (Qsymia) (2)

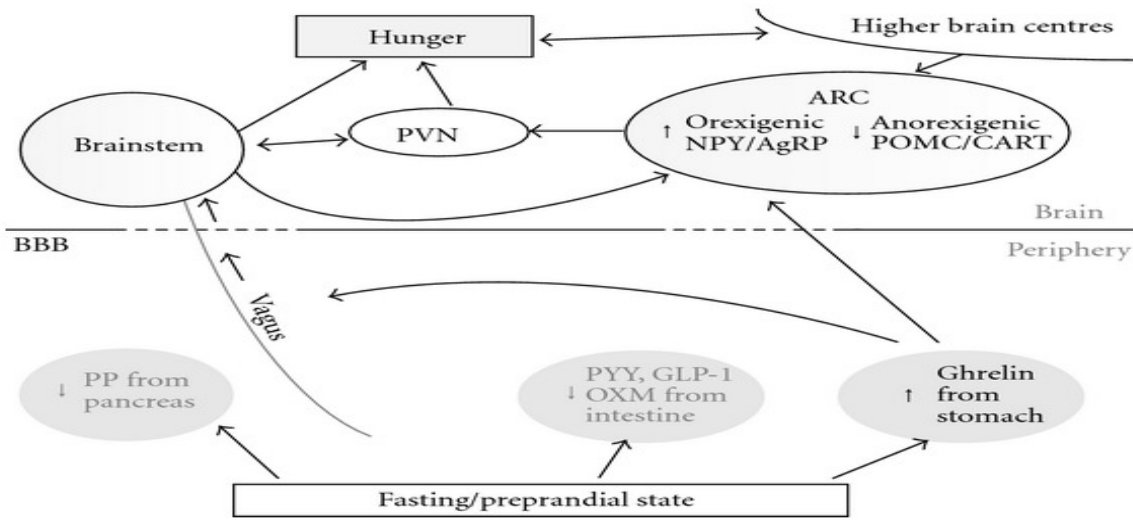
- Παρενέργειες "αυξημένη καρδιακά συχνότητα, παραισθησίες στα πόδια και χέρια, κεφαλαλγίες, ζαλάδα, κόπωση, αυπνία, μειωμένη αίσθηση γέυσης, ξηροστομία, δυσκοιλιότητα, κατάθλιψη, άγχος
- Δεν χορηγείται σε α) εγκυμοσύνη,β) γλαύκωμα γ) υπερθυρεοειδισμός  
δ) πρόσφατο –(εντος 6 μηνών) ιστορικό ΑΕΕ  
ε) πρόσφατο –(εντος 6 μηνών) ιστορικό ασταθούς στηθάγχης

# **phentermine and topiramate extended-release (Qsymia) (3)**

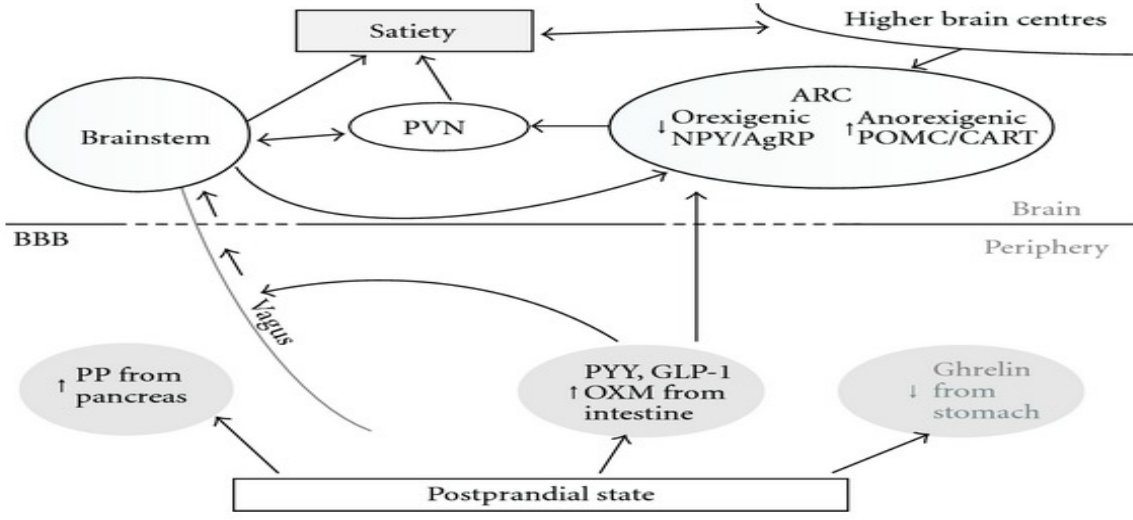
1. Η εταιρεία αναλαμβάνει την υποχρέωση να κάνει 10 postmarketing studies, με αντικείμενο τη διερεύνηση κινδύνου καρδιακής ανακοπής και ΑΕΕ



Φάρμακα υπό δοκιμή,  
το μέλλον στη φαρμακευτική  
θεραπεία



( a )



( b )

# A) Centrally acting pharmaceutical molecules.

- *i)leptin analogue“(metreleptin)*
- Leptin directly stimulates the anorexigenic proopiomelanocortin (POMC) neurons and inhibits the orexigenic neuropeptide Y (NPY) neurons in the arcuate nucleus (ARC) of hypothalamus, promoting satiety
- Restoration of leptin concentrations to pre-weight loss concentrations, via administration of **metreleptin** (leptin analogue), mitigated weight-loss counter-regulation
- Thus, a role for leptin as adjuvant therapy to a primary weight loss agent to maintain weight loss by reversing the total and resting energy expenditure reduction seen after body weight reduction seems currently more probable

# A) Centrally acting pharmaceutical molecules

- ii) Leptin sensitizers

obese individuals seem to be leptin-resistant.

1) placebo-controlled study with obese individuals given **recombinant human leptin** (0.03 mg/kg and 0.30 mg/kg, respectively) for 24 weeks and advised to eat 500 kcal less than requirement each day. A weakly dose-dependent decrease in body weight was shown, ranging from -1.3 kg in the placebo group to -7.1 kg in the 0.30 mg/kg rh leptin-treated group (P=.01)

2) the **pramlintide/metreleptin combination** (παρακάτω)

# B) GASTROINTESTINAL AND PANCREATIC PEPTIDES THAT REGULATE FOOD INTAKE

## i) Lower-intestinal satiation

***Glucagon-like peptide-1 analogues:*** Glucagon-like peptide-1 (GLP-1) is produced primarily by the L cells of the distal small intestine and colon. .

**CJC-1134-PC** (from ConjuChem Biotechnologies Inc.),

- a conjugate of exendin-4 and recombinant human albumin
- glucagon-like peptide-1 receptor agonist, administered once-weekly suggest that it provides similar reduction in body weight compared with exenatide twice daily but may have more favorable adverse event profile which might improve compliance and probably total weight loss in the long term

# Εξενατιδη (ECO 2011)

Exenatide 299 patients with MS without DM

(Choukroun et al 2006)

	before	after	
BMI	34.4	33.5	<0.001
Weight kg	84.2	81.5	<0.001
Waist cm men	113.9	112.0	<0.001
Waist cm women	108.3	104.8	<0.001
Cholesterol mg/dl	193.4	186.0	<0.001
Triglycerides mg/dl	145.6	128.9	<0.001
LDL-cholesterol mg/dl	115.4	112.6	0.18
HDLcholesterol mg/dl	50.3	48.8	0.22
Syst. BP	129.5	126.9	<0.01
Diast BP	79.4	78.2	<0.01

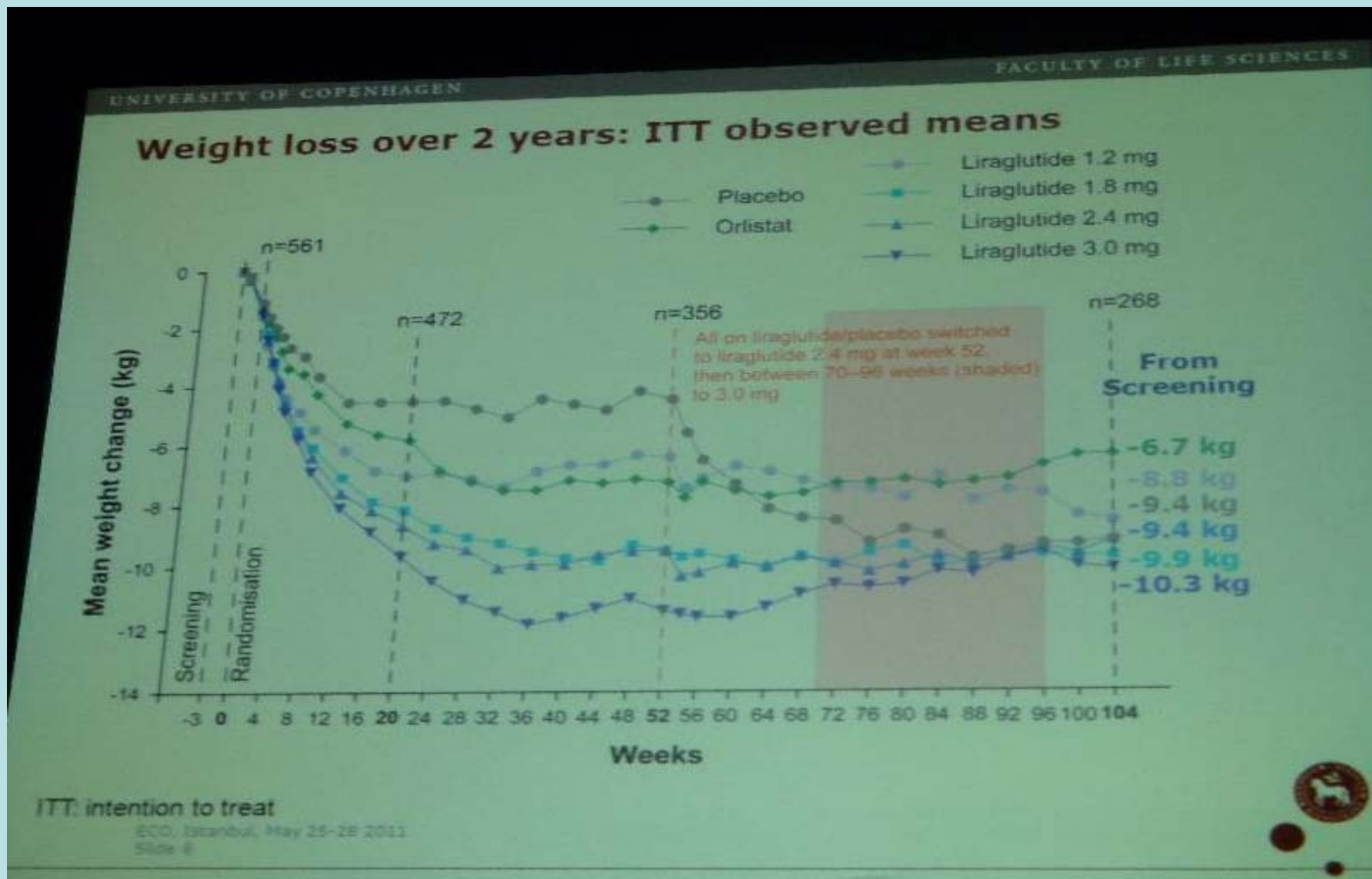
# Liraglutide

**Liraglutide:** a two-year randomized trial of liraglutide (Victoza, Novo Nordisk)

At the end of the study, although the mean weight loss was equal for the liraglutide (2.4 mg/day or 3.0 mg/day) and orlistat (120 mg TDS) group, more patients taking liraglutide, as compared with orlistat, had lost more than 5% of their weight (69% vs 49%;  $p < 0.03$ ).

Higher doses liraglutide than those used for the treatment of diabetes are needed for weight loss (2.4-mg to 3.0-mg vs 1,2 mg to 1,8 mg for diabetes control). This is worrisome in the light of slightly increased incidence of medullary thyroid tumors in two non human species in clinically relevant liraglutide doses

# Λιραγλουτίδη (ECO 2011)





## B) GASTROINTESTINAL AND PANCREATIC PEPTIDES THAT REGULATE FOOD INTAKE

1. **PYY** is a 36–amino acid peptide ( $\text{PYY}_{1-36}$ ), produced postprandially in response and proportionally to caloric load, by the distal-intestinal L cells along with oxyntomodulin (OXM) and GLP-1.
  - Human studies have shown that PYY delays gastric emptying, and promotes satiety (predominantly via Y2 receptors)
  - decreases calorie intake by approximately 30% in lean and obese subjects, (without causing nausea, affecting food palatability, altering fluid intake or followed by compensatory hyperphagia).
- 2) the  **$\text{PYY}_{3-36}$ /OXM** combined treatment resulted in much greater reduction of energy intake compared to  $\text{PYY}_{3-36}$  and OXM monotherapy

# Oxyntomodulin (OXM)

- is a 37-amino acid anorexigenic hormone
- produced by the L-cells of the distal small intestine and colon, where it co-localizes with GLP-1 and PYY.
- It is believed to modulate the energy homeostasis system at least in part via GLP1R.
- OXM activates neurons in the hypothalamus
- Several human studies have clearly demonstrated its efficacy as satiety signal and modest weight loss agent when intravenously infused or injected in overweight and obese volunteers.
- Structurally modified analogues with longer duration of action , might bring closer OXM's usage for obesity management in near future

# GLP-1 and PYY<sub>3-36</sub>/GLP-1 oral combination

1. The oral GLP-1 (2-mg tablet) alone
2. the combination of oral GLP-1 (2-mg tablet) plus PYY<sub>3-36</sub> (1-mg tablet)

showed enhanced fullness at meal onset and induced a significant reduction in energy intake

# Ghrelin vaccines & antagonists

- **Ghrelin**, is a 28 amino acid peptide produced primarily by the stomach and proximal small intestine
  - the only known potent orexigenic hormone
  - Its levels increase before meals and get suppressed by the ingested nutrients.
1. **anti-ghrelin vaccines (εμβολια)** blocking ghrelin's activity .
    - The above agents however have not so far reached the weight loss targets so that to get used in clinical practice.
  1. **ghrelin antagonists** Potent, selective (εκλεκτικοι) , and orally bioavailable (βιοδιαθεσιμότητα) that are currently in preclinical testing

# Pancreatic satiation peptides

## 1) Pancreatic polypeptide (PP)

is a 36-amino-acid peptide, primarily produced in the pancreas in response to ingestion of food and in proportion to caloric load

It acts as satiety hormone and reduces food intake predominantly via stimulation of the anorexigenic  $\alpha$ -MSH signaling pathway by direct action on local Y4 receptors within the ARC

a **selective Y4-receptor agonist (TM30339; 7TM Pharma)** was developed and proved to be highly efficacious with respect to long term body weight reduction in pre-clinical studies

# Pancreatic satiation peptides (2)

## 2) PYY+PP combination

- a **synthetic analogue** of two natural gut hormones with satiety effects PP and PYY
- that acts as an agonist of both the **Y2** and **Y4** receptors
- early meal termination when administered once-a-day subcutaneously in obese human subjects

# Amylin (1)

- is a 37-amino acid neuroendocrine peptide hormone co-secreted postprandially with insulin by pancreatic  $\beta$  cells.
- has anorexigenic actions inhibiting gastric emptying and glucagon secretion but also decreasing meal size and calorie intake (fat specific)
- exerted via binding to specific amylin receptors in the hindbrain area postrema
- A phase 2, 16 week, randomized, double-blind, placebo-controlled study with obese non-diabetic individuals:
- self-administered subcutaneous injections of pramlintide 240  $\mu$ g three times a day resulted in significant reduction in waist circumference ( $P < 0.01$ ) and 3.7% mean weight loss (progressive up to week 16, with no evidence of a plateau) compared to placebo ( $P < .001$ ).

# Amylin-trials (2)

- another 4-month RCT with obese patients
- treated with different doses of pramlintide (120, 240 and 360  $\mu\text{g}$  b.i.d. and t.i.d.) or placebo
- demonstrating the dose-dependent weight loss efficacy of pramlintide.
- When blindly extended to 1 year, weight loss was regained in the placebo group but maintained or continued in all but the pramlintide 120  $\mu\text{g}$  b.i.d. arm, proving sustained body weight restriction by pramlintide



# Amylin-leptin analogues combination

in obese human subjects

- the weight-lowering effect of the amylin/leptin combination (**pramlintide** and **metreleptin**) sustained and robust weight loss
- development of this particular combination was discontinued though following commercial reassessment of the program

# Pramlintide combinations

in a 24 week RCT with 244 obese or overweight, nondiabetic subjects with weight loss:

**1) pramlintide (sc; 120 microg t.i.d.)/ phentermine (orally; 37.5 mg)**

- 11.3 +/- 0.9%

**2) pramlintide/sibutramine (orally; 10 mg)**

- 11.1 +/- 1.1%

**4) Pramlintide 3.7 +/- 0.7% placebo: -2.2 +/- 0.7%**

# Lipase inhibitors: Cetilistat

- **ATL-962 (Cetilistat; Alizyme)** is another lipase inhibitor.
- compared to placebo at several different doses (50mg/60mg/100 mg /120 mg/150 mg/240mg/300 mg t.i.d.) ( $P < 0.001$ )
- as equipotent with orlistat (120 mg t.i.d.) regarding faecal fat excretion at doses of 60mg and 120 mg t.i.d.), with much better tolerance profile in obese or obese with T2DM on metformin

# Lipase inhibitors: Cetilistat (2)

- The different tolerance profile between the two lipase inhibitors may be explained by the different physical form of the fat in the intestine (rather than the amount of fat) resulted from each medication
- cetilistat acts more like a detergent (απορρυπαντικό),
- orlistat promotes the coalescence (συγχωνευση) of micelles, leading to oils and increased gastrointestinal adverse events

# ***11 $\beta$ -HSD 1* inhibitor**

- Based on the autocrine and paracrine actions of cortisol
- the role of carbenoxolone as a nonselective 11 $\beta$ -HSD inhibitor in central obesity reduction has been studied; the results are conflicting
- Preliminary data from animal studies with **T-BVT**, a new 11 $\beta$ -HSD1 pharmacological inhibitor that homes specifically to the white AT, are very promising regarding its anti-obesity efficacy and amelioration of multiple MetS parameters

# Συμπεράσματα

- As medications that target only one mechanism produce weight loss far away from what obese subjects would expect cosmetically (20%–25%, similar to what the bariatric surgery offers)
- the future of pharmaceutical management of obesity seems to be based on the combination of agents targeting different molecules and having additive effect on weight loss.
- Research is currently directed toward development of combination treatments based on gut hormones in a way that mimics the changes underlying the surgically induced weight loss.
- The way however till we get the ‘**bariatric pharmacotherapy**’ is still long, with the most optimists suggesting promising successful deal with potent pharmacotherapy of obesity over the next decade